

Zagadnienia związane z badaniami serologicznymi wirusów przenoszonych przez krew, poruszane na XXX Kongresie *International Society of Blood Transfusion*, Macao, Chiny, 7–12 czerwca 2008 roku

New aspects in serological investigation of transfusion transmitted viruses presented on XXXth Congress of the International Society of Blood Transfusion, Macao, China, June 7–12, 2008

Monika Pelc-Kłopotowska

Zakład Immunologii Hematologicznej i Transfuzjologicznej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii

Streszczenie

Przedmiotem tego opracowania są tematy, które wiążą się z badaniami serologicznymi markerów wirusologicznych — oceny nowo wprowadzanych testów, wyniki porównań częstości występowania markerów wirusologicznych i analiza epidemiologiczna w różnych krajach, metody oceny ryzyka zakażenia przez przetoczenia, zagadnienia związane z zewnętrznym programem kontroli jakości, a także wyniki procedur czuwania nad bezpieczeństwem krwi w odniesieniu do czynników wirusowych.

Słowa kluczowe: wirusy HCV, HBV, HIV, częstość występowania, zakażenia przez transfuzję, kontrola jakości, czuwanie nad bezpieczeństwem przetoczeń

J. Transf. Med. 2009; 3: 151–157

Summary

The review summarise the results of investigations unselected aspects of serological studies of viral markers: evaluation of newly introduced tests, epidemiology of blood borne infections in various countries, the methods of assessing the risk of infection through transfusion, external quality assessment schemes and results of haemovigilance procedures.

Key words: HCV, HBV, HIV, prevalence, transfusion transmitted infections, quality control, haemovigilance

J. Transf. Med. 2009; 3: 151–157

Adres do korespondencji: mgr Monika Pelc-Kłopotowska, Zakład Immunologii Hematologicznej i Transfuzjologicznej IHiT,

Wstęp

Wprowadzenie badań molekularnych NAT (*nucleic acid tests*) do wykrywania wirusów przenoszonych przez krew lub rozszerzanie zakresu tych badań sprawiło, że zagadnienia związane z NAT dominowały na Kongresie *International Society of Blood Transfusion* w Macao. Tym niemniej poruszono też wiele tematów, które bezpośrednio lub pośrednio wiążą się z badaniami serologicznymi markerów wirusologicznych.

W niniejszym sprawozdaniu przedstawiono wyniki niektórych z prezentowanych prac.

Oceny nowo wprowadzanych testów

Kapprell i wsp. z Wiesbaden w Niemczech [1] przedstawili wyniki czułości i swoistości wykrywania przeciwciał i antygeny p24 wirusa HIV testem typu COMBO firmy Abbott za pomocą aparatu PRISM. Używany test oparto na technologii chemiluminescencji. Jego zaletą jest możliwość bardzo wczesnego wykrywania zakażenia. Czułość testu została oceniona na komercyjnych panelach serokonwersji, natomiast swoistość oceniono na podstawie wyników rutynowych badań przeprowadzonych w ciągu dwóch lat — 2006 i 2007. Badaniami objęto 1 702 842 donacje. Wykazano, że czułość testu wynosi 33 pg/ml. Swoistość określono na 99,95%. Autorzy podkreślają, że wysoka swoistość testu w znacznym stopniu zmniejsza częstość wykonywania drogich i czasochłonnych badań potwierdzających. Wyniki przeprowadzonych badań wykazały też, że oceniany test jest czulszy od innych testów czwartej generacji do wykrywania zakażenia HIV u dawców.

Chiera i wsp. z Argentyny [2] przeprowadzili badania nowego testu firmy BioRad do wykrywania zakażeń HCV. Test ten, w przeciwieństwie do dotychczas stosowanych, jest testem typu COMBO i wykrywa nie tylko przeciwciała, ale i antygen wirusa. Badania przeprowadzono w 7 235 próbkach kolejno pobranych od dawców krwi, które równolegle były badane testem wykrywającym tylko przeciwciała Abbott AxSYM. Wszystkie powtarzalnie dodatnie próbki w teście Abbott oraz powtarzalnie dodatnie w teście BioRad były badane testem LIA Score Innogenetics dla potwierdzenia swoistości przeciwciał anti-HCV i testem PCR COBAS AMPLICOR wykrywającym HCV RNA. W 20 próbkach powtarzalnie dodatnich w teście Combo nie wykryto przeciwciał anti-HCV innymi testami, a w trzech spośród tych próbek wykryto RNA HCV. Zaprezentowane wyniki wykazały, że test firmy BioRad po-

zwala na wykrycie zakażenia u dawców przed pojawieniem się przeciwciał. Jest więc przydatny do badań HCV w krajach, gdzie nie stosuje się badań technikami molekularnymi (NAT).

Bon i wsp. z Malezji [3] zaprezentowali wyniki typowych badań przeprowadzanych przed wprowadzeniem do użycia nowego testu. Ocenili automat firmy Dade Behring* (QUADRIGA BEFREE) służący do wykonywania badań przeglądowych w kierunku zakażeń wirusami HBV, HCV i HIV. Ocenę wykonano w takich samych warunkach, w jakich wykonywane są rutynowe badania, przy średnim obciążeniu pracą, czyli przeciętnie około 200–300 donacji dziennie. Do wykrywania wirusa HIV i antygeny HBsAg zastosowano odczynniki firmy Dade Behring*, natomiast do wykrywania przeciwciał anti-HCV odczynniki firmy Ortho Clinical Diagnostic. Przebadano 4320 próbek. Były to próbki od osób przypadkowych, zarchiwizowane próbki z potwierdzonym dodatnim wynikiem oraz próbki wątpliwe, a także próbki z laboratorium referencyjnego, tak zwana zewnętrzna kontrola jakości EQAS (*external quality assessment schemes*). Wyniki badań porównywano z obecnie stosowaną metodą, czyli ABOTT PRISM i z metodami, którymi wykonano oznaczenia w zarchiwizowanych próbkach (BioRad Evolis, Murex MTP). Porównywano czułość i specyficzność, ustalono maksymalne rozcieńczenie, przy jakim porównywane metody są w stanie wykryć badane markery. Oceniono też poległość aparatu (*instrument reliability*), analizując odsetek nieudanych serii badań (*of invalid run*) i odsetek błędów laboratoryjnego. Uzyskane przez autorów wyniki przedstawiono w tabelach 1–3.

Oceniany system Dade Behring* wykazał porównywalną czułość do czułości metod dotychczas stosowanych, ale okazał się lepszy, jeżeli chodzi o specyficzność. O wysokiej czułości ocenianego testu, porównywalnej do testów ABOTT i BioRad, świadczy duże maksymalne rozcieńczenie seropozytywnej próbki, w której są jeszcze wykrywane markery wirusologiczne.

System Dade Behring* był zdolny zbadać 1320 próbek w przeciągu 5 godzin za pomocą jednej partii odczynników. Aparat poza pierwszymi 30 minutami, kiedy należało przygotować próbki i odczynniki, nie wymagał obecności i interwencji operatora. Niska liczba nieudanych prób (< 3%) i mały błąd laboratoryjny (< 0,5%) świadczą o wysokiej wiarygodności uzyskiwanych wyników. Wyniki badań wykazały, że system spełnia kryteria GMP (*good*

*od 2008 roku Siemens Healthcare Diagnostics

Tabela 1. Czułość i specyficzność systemu Dade Behring***Table 1.** Sensitivity and specificity of Dade Behring system

	Badany marker	Liczba badanych próbek	Oceniany system Dade Behring (%)	Metody dotychczas stosowane (%)	Δ (różnica wartości) dla Dade Behring
Czułość	HIV	71	100	100	6,7
	HBsAg	235	100	100	4,1
	Anty-HCV	137	100	100	4,7
Specyficzność	HIV	4171	100	99,98	7,1
	HBsAg	3990	99,52	99,22	5,0
	Anty-HCV	3964	99,57	99,56	8,7

Tabela 2. Maksymalne rozcieńczenie, przy jakim porównywane metody są w stanie wykryć badane markery**Table 2.** Maximal dilution serological HIV, HCV and HBV are detectable (comparison of Dade Behring and other methods)

Badany marker	Maksymalne rozcieńczenie	
	Dade Bering	Dotychczasowe metody
HIV	1:51 200	1:25 600
HBsAg	1:400	1:1600
Anty-HCV	1:160	1:160

Tabela 3. Pólegalność aparatu (*instrument reliability*) — częstość nieudanych serii badań i częstość błędu laboratoryjnego**Table 3.** Instrument reliability — % of invalid run and % lab error

	Liczba próbek	Liczba i odsetek niezgodnych wyników	Liczba próbek ujemnych	Pierwotna reakcja	Powtórna reakcja	Odsetek błędu laboratoryjnego
Anty-HIV	4320	78 (1,8)	4170	0	0	0
HBsAg	4282	57 (1,3)	3990	2	1	0,025
Anty-HCV	4198	97 (2,3)	3964	6	2	0,101

manufacturing practice), na które składają się: poprawna identyfikacja próbek, odczynników i płytek za pomocą kodów kreskowych, sprawdzenie odczytu po rozpipetowaniu próbek, ciągłe monitorowanie procesu, monitorowanie poziomu wszystkich reagentów, nieustające śledzenie etapów procesu. Autorzy wnioskowali, że oceniany system Dade Behring* jest porównywalny z dotychczas stosowanymi metodami zarówno pod względem warunków, w jakich przeprowadzone były testy, jak i przebiegu procesów. System nadaje się do badań w ośrodkach, gdzie prowadzi się badania przeglądowe wi-

rusów w 200–300 donacjach dziennie. Z uwagi na modułowość systemu, można go efektywnie wykorzystywać w szerokim zakresie badań.

Ocena częstości markerów wirusologicznych oraz analiz epidemiologicznych w różnych krajach

Przyczyny odsunięcia dawców od oddania krwi, w tym częstość markerów wirusologicznych analizowana była przez Tamme i wsp. z Estonii [4]. Analiza przeprowadzona była na podstawie wyników z 2007 roku w centrum krwi w północnej Estonii, do którego zgłosiło się 33 876 osób potencjalnych dawców krwi; 11,2% (3779 osób) zostało odroczo-

*od 2008 roku Siemens Healthcare Diagnostics

Tabela 4. Wyniki badań serologicznych markerów wirusologicznych**Table 4.** The frequency of serological viral markers

Czynnik zakaźny	Dawcy pierwszorazowi (4948)	Dawcy wielokrotni (14 196)
HCV	42 osoby (0,85%)	9 osób (0,06%)
HBsAg	10 osób (0,2%)	1 osoba (0,007%)
HIV	2 osoby (0,04)	1 osoba (0,007%)
Kiła	Nie wykryto	1 osoba (0,007%)

nych z powodu obciążającego wywiadu i niskiego stężenia hemoglobiny; 0,56% osób zostało na stałe zdyskwalifikowanych z powodu stanu zdrowia, trybu życia czy obecności czynników zakaźnych, takich jak: HCV, HBsAg, HIV czy kiły. W kierunku markerów wirusologicznych przebadano 4948 pierwszorazowych dawców i 14 196 dawców wielokrotnych. Wyniki przedstawiono w tabeli 4.

Podobnie jak w innych krajach, czynniki zakaźne są znacznie częściej wykrywane u dawców pierwszorazowych niż u dawców regularnie oddających krew. Najczęściej wykrywanym markerem w Estonii jest wirus HCV. Po rozmowie z nosicielami wyżej wymienionych czynników zakaźnych ustalono, że zostały one przeniesione między innymi drogą płciową.

Solaz i wsp. z Turcji [5] analizowali skuteczność kwestionariusza, który jest stosowany u krwiodawców przed oddaniem krwi i porównywali częstość wykrywania markerów wirusologicznych w okresie przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu kwestionariusza. Stwierdzili, że częstość markerów spadła po wprowadzeniu kwestionariusza z 4% do 1,99% dla HBsAg, dla anty-HCV z 0,5% do 0,45% i z 0,2 do 0,12% dla anty-HIV. Autorzy podkreślają, że dane są oparte wyłącznie na wynikach testu przeglądowego. Tylko dla HBsAg większość wyników dodatnich potwierdza się w badaniach testami neutralizacji; dla anty-HCV i anty-HIV większość stanowią wyniki fałszywie reaktywne, niepotwierdzające się.

O'Brien i wsp. z Kanady [6] postanowili ocenić, przez przeprowadzanie wywiadów telefonicznych, częstość zatajania przez dawców tego, że przyjmowali dożylnie narkotyki IVDU (*intravenous drug use*). Analizowali też częstość występowania różnych innych czynników ryzyka, spotykanych u osób, które nie przyznały się, że brały narkotyki, oraz częstość anty-HCV u tych osób. Wysłali ankietę do 40 000 dawców. Uzyskali odpowiedzi od poło-

wy z nich. Około 0,25% dawców pierwszorazowych i 0,13% dawców wielokrotnych przy wypełnianiu ankiety przed oddaniem krwi nie przyznało się do brania narkotyków. Około 20% spośród dawców pierwszorazowych, którzy przyznali, że brali narkotyki, miało przeciwciała anty-HCV.

Zamani i wsp. [7] określili częstość zakażeń wirusami HCV, HBV i HIV u chorych na talasemię po licznych przetoczeniach krwi. U 371 pacjentów wykonano oznaczenia następujących markerów: przeciwciała anty-HCV (test ELISA III generacji), anty-HIV i antygen HBs. U osób, u których wykryto przeciwciała anty-HCV, poszukiwano materiału genetycznego wirusa (HCV-RNA). Porównano częstość występowania przeciwciał anty-HCV i RNA wirusa przed i po 1995 roku (jest to termin wprowadzenia badań przeglądowych w kierunku HCV u dawców). Wyniki są oczywiste: po roku 1995 znacznie spadło występowanie anty-HCV u chorych z 45,3% do 16%. W dwóch przypadkach wykryto antygen HBs (0,53%), zaś przeciwciała anty-HIV nie wykryto u nikogo. Pomimo znacznego spadku infekcji HCV w Iranie (16%) po wprowadzeniu badań przeglądowych jest ona i tak bardzo wysoka w stosunku do innych państw, gdzie wynosi 0,1%.

Ji i wsp. [8] zbadali częstość HTLV w Chinach. Badania wykonano w dwóch grupach: I grupa to 12 581 próbek krwi dawców z sześciu prowincji kraju, II grupa — poszerzona do 86 850 dawców i obejmująca obszar szesnastu prowincji. Do wykrywania przeciwciał anty-HTLV-I/II stosowano testy immunoenzymatyczne ELISA, jako zaś potwierdzające, testy typu WB (Western Blot). Badacze wykazali, że występowanie wirusa HTLV wynosi od 0,024% do 0,033% i ogranicza się wyłącznie do dwóch prowincji w południowo-wschodniej części Chin, leżących blisko Tajwanu.

O'Brien i wsp. z Kanady [9] przedstawili dane dotyczące częstości występowania wirusa typu B. Pozostałe ryzyko zostało ocenione 1/153 000 donacji. Wprowadzenie w 2005 roku do badań dawców testu wykrywającego przeciwciała anty-HBc zmniejszyło ryzyko niewykrycia ukrytego zakażenia HBV. Dodatkowym czynnikiem, który zmniejszył występowanie HBV, są dostępne od ponad 20 lat szczepienia dla osób wysokiego ryzyka. Od niedawna w Kanadzie powszechnym szczepieniem objęta jest również młodzież. Badania przeprowadzono w latach 1994–2006, biorąc pod uwagę wiek i płeć HBs dodatnich dawców. Do analizy zastosowano model Poissona, który dotyczy zjawisk rzadkich, gdy ich rozkład jest zbliżony do rozkładu dwumianowego (Bernoulliego). Ważnym kryterium oprócz wieku i płci był również region geograficzny, z któ-

rego pochodzili dawcy, status i typ donacji oraz — jak powiedziano — historia szczepień. Podobnie jak w innych krajach, okazało się, że większość HBs dodatnich dawców to dawcy pierwszorazowi (86%). Wykrywalność dodatnich donacji znacznie spadła w grupie osób poniżej 30. roku życia. Znacznie wyższa była liczba osób zakażonych przybyłych do Kanady z innych regionów geograficznych i wynosiła 63,6% w stosunku do 7,3% grupy kontrolnej. Wśród wszystkich badanych dawców (dodatnich i ujemnych) 56% było szczepionych i byli to dawcy poniżej 30. roku życia, z czego 80% było objętych obowiązkowymi szczepieniami w szkole podstawowej. Na podstawie przeprowadzonych badań autorzy wnioskują, że w ciągu ostatnich 13 lat wśród dawców > 30. roku życia objętych szczepieniami znacznie spadła wykrywalność wirusa HBV. Zwracają uwagę, że działania ograniczające częstość zakażenia HBV poprzez szczepienia dotyczą jedynie osób urodzonych w Kanadzie. Efekt tych działań jest znacząco zmniejszony przez napływ imigrantów z krajów endemicznych.

Omówienie różnych metod oceny ryzyka przez przetoczenia na podstawie wyników wykrywania markerów serologicznych u krwiodawców

Ocena ryzyka przeniesienia zakażeń przez przetoczenia jest wykonywana za pomocą różnych modeli matematycznych, w których analizuje się dane uzyskiwane z badań dawców w danym kraju czy regionie.

Manzini i wsp. [10] podkreślają, że częstość nowych zakażeń HBV we Włoszech u dawców wielokrotnych jest niedoszacowana, ponieważ oparto ją na analizie wykrywania antygeny HBs, który jest tylko przejściowym markerem i u większości osób, które przechodzą zakażenie wirusem, szybko zanika. Od 2003 roku wprowadzili badania anty-HBc u wszystkich dawców pierwszorazowych. U 3971 dawców spośród 6928, którzy nie mieli zbadanych przeciwciał anty-HBc, a oddali później krew przynajmniej dwukrotnie, autorzy zbadali anty-HBc we wszystkich dostępnych próbkach. Przerwa między oddaniami krwi była średnio 401 dni. U dawców tych nie wykryto w czasie obserwacji anty-HIV, anty-HCV ani HBsAg, a u 5 wykryto anty-HBc; czterech miało anty-HBs, a dwóch dodatkowo HBV DNA. Zapadalność na zakażenie HBV jest więc około 3-krotnie wyższa, niż sądzono na podstawie badań HBsAg przeprowadzonych przez Gonzalesa.

Punktem wyjściowym pracy zaprezentowanej przez Laperche i wsp. [11] jest analogicznie do pracy

Manzini i wsp. fakt, że klasyczny model oceny ryzyka zakażeń HBV oparty na modelu okienka serologicznego antygeny HBs nie bierze pod uwagę przejściowego charakteru tego markera. W zaprezentowanej pracy autorzy zaproponowali uwzględnianie dodatkowo wyników badań anty-HBc, które są wykonywane we Francji u krwiodawców. Analizowali okres między 2000 a 2006 rokiem i porównywali wyniki otrzymane na podstawie tak zwanego modelu klasycznego (tylko HBsAg) i nowego (HBsAg oraz anty-HBc). Wykazali, że wyniki uzyskane za pomocą tych modeli nie różnią się w sposób istotny statystycznie. Wnioskują jednak, że w regionach o niskiej zapadalności na zakażenia HBV model uwzględniający dodatkowo przeciwciała anty-HBc nie jest bardziej wiarygodny.

Propozycję nowego sposobu oceny zapadalności na zakażenie HBV przedstawili też badacze amerykańscy Zou i wsp. [12] oraz Dodd i wsp. [13]. Ci ostatni przedstawili model oceny ryzyka oparty na analizie wyników badań wirusologicznych tylko u dawców pierwszorazowych. W analizie tej wzięto pod uwagę różnice w częstości występowania markerów w różnych grupach wiekowych tych dawców.

Z przedstawionych wyżej podsumowań wynika, że analiza oceny ryzyka to zagadnienie otwarte i wiele ośrodków w świecie przedstawia na ten temat swoje propozycje.

Analiza programu zewnętrznej kontroli jakości i ocena jego roli

Pham i wsp. [14] z referencyjnego laboratorium w Australii przedstawili wyniki wskazujące na przydatność komputerowego EDC NET do kontroli jakości testów wirusologicznych. Referencyjne Laboratorium w Australii koordynuje programem zapewnienia jakości w laboratoriach wykonujących badania czynników zakaźnych przenoszonych drogą krwi lub drogą płciową. Program zapewnienia jakości obejmuje zewnętrzne programy oceny jakości EQAS i kontrolę jakości (QC, *quality control*) i ma na celu nadzór i ocenę stosowanych testów. Celem prezentowanego na zjeździe w Macao doniesienia było przedstawienie wyników wykrycia obniżonej reaktywności jednej z serii testów Abbott ARCHITEKT HIV Ag/Ab Combo CMIA (Architekt HIV) w badaniu próbki kontrolnej QC oraz analizy, czy taka sama obniżona reaktywność tej serii obserwowana była przez innych uczestników programu EDC NET. Uczestnicy programu kontroli jakości badali próbkę standardu (QC) o niskim stężeniu czynników zakaźnych (PeliSpy Multimarker, AcroMetrix, CA, USA) HBsAg(+), anty-HIV-1(+), anty-HCV(+)

i anty-HTLV-I(+). Uczestnicy otrzymali instrukcję przeprowadzenia badania. Laboratoria biorące udział w kontroli miały dostęp do strony internetowej Laboratorium Referencyjnego i programu kontroli jakości — EDCNet, w którym mogli analizować uzyskane przez siebie wyniki. Następnie wyniki były analizowane przez Laboratorium Referencyjne. Podsumowanie wyników przeprowadzonych badań wykazało, że obniżona reaktywność jednej z serii testu Abbott w odniesieniu do próbki kontrolnej, zaobserwowana przez laboratoria stosujące ten test w jednym z krajów była obserwowana też w laboratoriach w kilku innych krajach. Zauważenie tego zjawiska podczas analizy za pomocą programu EDC NAT spowodowało wszczęcie analiz przyczyn osłabienia reaktywności oraz odpowiednią reakcję producenta testu. Należy podkreślić, że obniżenie reaktywności w odniesieniu do próbki kontrolnej zostało zauważone i zgłoszone przez laboratoria wirusologiczne polskich Centrów Krwioddawstwa, które korzystają z systemu EDC NET.

Analiza systemów i wyników procedur czuwania nad bezpieczeństwem przetoczeń w odniesieniu do czynników wirusowych

Analizowanie systemów i wyników procedur czuwania nad bezpieczeństwem przetoczeń (tzw. *haemovigilance*) było niezwykle ważnym zagadnieniem poruszonym na XXX Międzynarodowym Kongresie *International Society of Blood Transfusion* w Macao.

Satake i Tadokoro [15] przedstawili w swoim referacie dane dotyczące analizy systemu czuwania nad bezpieczeństwem przetoczeń w odniesieniu do potransfuzyjnych zapaleń wątroby w Japonii. Dane dotyczące tego systemu były zaprezentowane również w doniesieniu Kino [16]. Szczególną uwagę zwrócono na zakażenie HBV, bo — jak wiadomo — Japonia jest krajem, w którym występuje ono endemicznie i od wielu lat stanowi bardzo istotny problem. Przy wysokiej częstotliwości zakażeń bardzo trudno jest ustalić taki algorytm badań przeglądowych, który zapewniłby bezpieczeństwo wirusologiczne biorców, lecz jednocześnie wystarczającą na potrzeby kraju dostępność krwi do przetoczeń. Badania dawców w kierunku zakażeń HBV w Japonii prowadzone są za pomocą metod serologicznych, testami zahamowania hemaglutynacji wykrywających antygen HBs oraz przeciwciała anty-HBc i anty-HBs. Badanie przeciwciał wykonywane jest ilościowo. Od oddawania krwi odsuwani są dawcy z antygenem

HBs oraz dawcy, u których miano przeciwciał anty-HBc jest większe niż 2^4 , a miano przeciwciał anty-HBs jest mniejsze niż 2^4 . Pozostali dawcy bez markerów serologicznych lub z mianem anty-HBc mniejszym niż 2^4 , a mianem anty-HBs większym niż 2^4 są badani w kierunku HBV DNA. Badania NAT wykonywano w pulach po 500 donacji, a obecnie zmniejszono wielkość puli do 20 donacji. Badania NAT wykonuje się testami opartymi na PCR (Roche Diag). Od 2008 roku badania serologiczne wykonuje się testami opartymi na chemiluminescencji — algorytm badań został zachowany.

W referacie omówiono szczegółowo system czuwania nad bezpieczeństwem. Podkreślano, że prowadzony on jest od 1993 roku — obowiązuje zbieranie i przechowywanie przez 11 lat próbek od dawców. Do ich przechowywania przeznaczone są specjalne mroźnie mogące pomieścić 60 milionów próbek. W Japonii pobiera się rocznie 5 milionów donacji.

Szpitalom zaleca się, by zgłaszały powikłania poprzetoczeniowe, lecz nie ma takiego obowiązku nakazanego prawem. Tym niemniej liczba zgłoszeń powikłań, w tym zakaźnych, rośnie z roku na rok. W 2005 roku rząd Japonii wprowadził rekomendację, by szpitale badały biorców krwi przed przetoczeniem w kierunku HBsAg, anty-HBc, anty-HBs, anty-HCV, HCVcAg i anty-HIV, a po przetoczeniu w kierunku HBV DNA, HCVcAg i anty-HIV. Zalecane jest też przechowywanie próbek od chorych. W przypadkach, gdy zostanie udowodnione, że chorego zarażono przez przetoczenie, rząd wypłaca mu odszkodowanie. Przechowywanie próbek przed transfuzją i po transfuzji jest warunkiem koniecznym do uczestnictwa w programie wypłacania odszkodowań. Kino [16] przeanalizował efektywność tego systemu przez wysyłanie ankiet do 1355 instytucji, w których dokonuje się przetoczeń. Celem analizy było sprawdzenie, jaka część szpitali stosuje te rekomendacje i jakie markery są w nich analizowane. Autorzy wykazali, że z roku na rok nie tylko wzrasta liczba szpitali stosujących się do zaleceń, ale także rozszerza się zakres wykonywanych badań wirusologicznych u chorych.

Z referatu Satake [15] omawiającego globalne wyniki w całej Japonii wynika, że pomiędzy rokiem 2000 a 2006 otrzymywano średnio 74,1 raporty o zakażeniach HBV przez krew. Wynik badania próbek archiwalnych od dawców „podejrzanych” o przeniesienie zakażenia wykazał obecność HBV DNA (za pomocą badań pojedynczej próbki) w 5,1 przypadków rocznie. Dodatkowo u średnio 4,1 dalszych przypadków rocznie przeniesienie zakażenia

HBV przez krew wykazano na podstawie analiz wyników badań anty-HBc i HBV DNA przed transfuzją i po transfuzji. Rocznie obserwuje się więc około 10 potransfuzyjnych zakażeń HBV.

Satake podał też, że od 2000 roku obserwuje się około 54 potransfuzyjne zakażenia HCV rocznie u chorych po transfuzjach. Omówił też historię wykrycia potransfuzyjnych zakażeń wirusem HEV, które zidentyfikowano w Japonii w 2004 roku. W wyniku dalszych badań epidemiologicznych stwierdzono, że w jednym z regionów kraju (okolice Hokkaido) zakażenie HEV występuje endemicznie. W regionie tym wprowadzono w 2005 roku eksperymentalne badania NAT w kierunku HEV i wykryto 4 przypadki zakażenia w ciągu 4 lat. Wykonywanie tych badań utrzymano — wszystkie składniki krwi, w tym też płytki, wydaje się do przetoczenia tylko wtedy, gdy wyniki HEV NAT są ujemne.

Systematyczne badania typu *look back* u wielokrotnych dawców, u których wykryto HBV DNA, i chorych, którzy otrzymali składniki krwi z ich poprzednich donacji, pozwalają na wyciąganie wniosków co do zakaźności takich preparatów. Autorzy wyciągnęli z tych obserwacji następujące wnioski:

- zakaźność donacji pobranych od dawców z przewlekłym ukrytym zakażeniem HBV jest niższa niż donacji pobranych w okresie okienka serologicznego;
- zakaźność donacji pobranych od dawców z ukrytym zakażeniem zdarza się rzadko, ale występuje.

W celu ustalenia, jak duża jest zakaźność po przetoczeniu krwi od dawców HBV DNA dodatnich, przebadali ponad 15 000 zgromadzonych próbek. Spośród 63 pacjentów, którym przetoczono krew z DNA wirusa, tylko u 12 (co stanowi 19%) wykryto oznaki infekcji. W dalszej części przeprowadzono badania w dwóch grupach, które wyłoniono na podstawie obecności lub braku przeciwciał anty-HBc. Okazało się, że zakaźność donacji z ukrytym zakażeniem (anty-HBc +) jest 10-krotnie niższa niż zakaźność donacji pobranych w czasie okienka serologicznego. Badacze przyznają jednak, że ocena zakaźności może być niedoszacowana, ponieważ:

- liczba zbadanych pacjentów była zbyt mała, mimo że próby przeprowadzono w całej Japonii w ciągu 4 lat;

- nie wszystkie zgromadzone próbki miały wykonane odpowiednie testy;
- przedział czasowy pomiędzy transfuzją a badaniem różnił się w poszczególnych ośrodkach, co mogło dać błędne wyniki TTI;
- nie oceniano zjawiska biernego przeniesienia przeciwciał anty-HBs przez transfuzję.

Autorzy podkreślają, że faktyczny stopień zakaźności powinien być oceniany z zachowaniem takich samych warunków w całej badanej grupie. Warto również do oceny zakaźności włączać chorych, którzy otrzymali krew HBV DNA ujemną, gdyż wśród nich mogą być pacjenci z infekcjami szpitalnym. Zakażenia szpitalne są rzadko odpowiedzialne za zakażenia HBV w Japonii, ale dość często występują u starszych hospitalizowanych pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Kapprell H.P. i wsp. Sensitivity and apparent specificity of the PRISM? HIV antigen-antibody combination assay for blood donor screening. *Vox Sang* 2008; 95 (supl. 1): 185.
2. Chiera O. i wsp. Hepatitis C Detection in blood donors using HCV antigen/antibody combination assay. *Vox Sang* 2008; 95 (supl. 1): 266.
3. Bon A.H., Mohdnoor N. i wsp. Performance evaluation of Quadriga Befree blood screening system. *Vox Sang* 2008; 95 (supl. 1): 277.
4. Tamme J. i wsp. Causes of deferral reason among donors in North Estonia Medical Centre Blood Centre. *Vox Sang* 2008; 95 (supl. 1): 118.
5. Solaz N. i wsp. Impact of donor questioning et safety comparison of donor types in Turkey. *Vox Sang* 2008; 95 (supl. 1): 124.
6. O'Brien F., Xi G. i wsp. Blood donors with a history of intravenous drug use: risk profile and attitudes towards pre-donation screening. *Vox Sang* 2008; 95 (supl. 1): 270.
7. Zamani F., Rezaei Ghaleh H. i wsp. Prevalence of seropositivity of hepatitis C, hepatitis B and HIV among patients with thalassemia major receiving multiple transfusions. *Vox Sang* 2008; 95 (supl. 1): 273.
8. Ji Y., Zhuang W. i wsp. Prevalence status of HTLV infection in Chinese blood donors. *Vox Sang* 2008; 95 (supl. 1): 267.
9. O'Brien F., Fan W. i wsp. The epidemiology of hepatitis B in Canadian blood services donors. *Vox Sang* 2008; 95 (supl. 1): 270.
10. Manzini P., Danielle F. i wsp. Actual incidence of HBV infections in repeat blood donors in North-West Italy: more than we thought. *Vox Sang* 2008; 95 (supl. 1): 153.

11. Laperche S., Maniez M. i wsp. A revised for estimating hepatitis B virus transfusion residual risk based on anti-HBc incident cases. *Vox Sang* 2008; 95 (supl. 1): 274.
12. Zou S., Stramer S. i wsp. Estimating current incidence of hepatitis B viral infection among blood donors through a novel approach. *Vox Sang* 2008; 95: (supl. 1): 22.
13. Zou S., Dodd Y. i wsp. A method for estimating incidence rate of infectious disease among first-time blood donors. *Vox Sang* 2008; 95 (supl. 1): 268–269.
14. Pham T., Dimech W. i wsp. Variation in the performance of reagent batches of the ABBOTT Architect HIV Ag/Ab combo CMIA detected in an international quality control programme. *Vox Sang* 2008; 95 (supl. 1): 56–57.
15. Satake M., Tadokoro K. Transfusion-transmitted hepatitis verified from haemovigilance and look-back study. *Vox Sang* 2008; 3: 107–110.
16. Kino S. The nationwide survey of implementation of pre-and post-transfusion viral marker test in Japan. *Vox Sang* 2008; 95 (supl. 1): 22.